

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 10 月 14 日 (14.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/087012 A1

- (51) 国際特許分類: A61F 2/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004620
- (22) 国際出願日: 2004 年 3 月 31 日 (31.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2003-094399 2003 年 3 月 31 日 (31.03.2003) JP  
特願 2003-383432 2003 年 11 月 13 日 (13.11.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP]; 〒5410054 大阪府大阪市中央区南本町一丁目 6 番 7 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北園 英一 (KITAZONO, Eichi) [JP/JP]; 〒1910065 東京都日野市旭が丘四丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 三好 孝則 (MIYOSHI, Takanori) [JP/JP]; 〒1910065 東京都日野市旭が丘四丁目 3 番 2 号 帝人

株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 兼子 博章 (KANEKO, Hiroaki) [JP/JP]; 〒1910065 東京都日野市旭が丘四丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 鷺見 芳彦 (SUMI, Yoshihiko) [JP/JP]; 〒1910065 東京都日野市旭が丘四丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 福平 由佳子 (FUKUHARA, Yukako) [JP/JP]; 〒1910065 東京都日野市旭が丘四丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP).

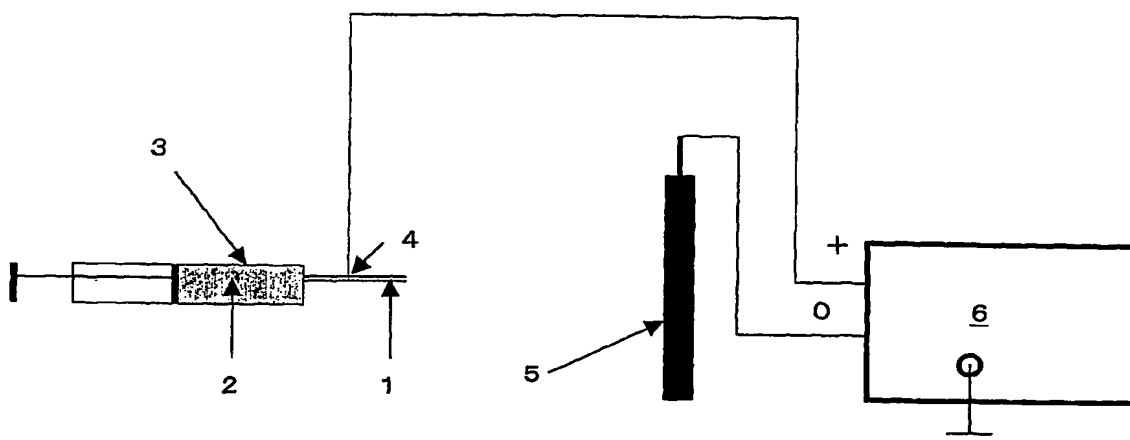
(74) 代理人: 三原 秀子 (MIHARA, Hideko); 〒1000011 東京都千代田区幸町二丁目 1 番 1 号 株式会社 帝人知財センター内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: COMPOSITE OF SUPPORT SUBSTRATE AND COLLAGEN, AND PROCESS FOR PRODUCING SUPPORT SUBSTRATE AND COMPOSITE

(54) 発明の名称: 支持基材とコラーゲンとの複合体、および支持基材と複合体の製造方法



(57) Abstract: A composite of cylindrical material and collagen is produced by fabricating a cylindrical material of 0.5 to 50 mm diameter constituted of a fiber structure of 1 to 50 g/m<sup>2</sup> basis weight, the cylindrical material having bellows of 2 mm or less pointed part/pointed part spacing and 0.01 to 1 mm valley part depth from pointed part, and applying collagen to the cylindrical material.

(57) 要約: 目付け量が 1 ~ 50 g/m<sup>2</sup> の繊維構造体よりなり、0.5 mm ~ 50 mm の径を有する円筒体であって、蛇腹の山と山の間隔が 2 mm 以下でかつ山と谷の深さが 0.01 mm ~ 1 mm である蛇腹部を有する円筒体を製造し、該円筒体にコラーゲンを付与して該円筒体とコラーゲンからなる複合体を製造する。

WO 2004/087012 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 支持基材とコラーゲンとの複合体、および支持基材と複合体の製造方法

## 5 技術分野

本発明は、平均繊維径が0.05～50  $\mu\text{m}$ である脂肪族ポリエステル繊維からなる繊維構造体の支持基材とコラーゲンからなる複合体、蛇腹部を有する円筒状の支持基材、および該支持基材の製造方法と該複合体の製造方法に関する。

## 10 背景技術

近年、大きく損傷したりまたは失われた生体組織と臓器の治療法の1つとして、細胞の分化、増殖能を利用し元の生体組織及び臓器に再構築する技術である再生医療の研究が活発になってきている。神経再生もそのひとつであり、神経組織が切断された患者の神経欠損部に人工材料からなるチューブで断端間を架橋し、神経組織を誘導する研究が行われている。チューブとしては、シリコン、ポリウレタン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、その共重合体または複合体からなり、その内面にコラーゲンやラミニンをコーティングしたものが用いられている。

また血管再生においては、人工材料チューブとして、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエステル、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、その共重合体または複合体からなり、その内面にゼラチン、アルブミン、コラーゲン、ラミニンをコーティングしたものが用いられている。

たとえば特開平6-285150号公報には、繊維質より成る管状体の管壁に不溶性コラーゲンを圧入し、続いてこれをそのまま未乾燥状態で化学的処理をした人工血管について記載がなされている。

25 特開平7-148243号公報には、有機繊維を三次元組織もしくは編組織、またはこれらを組み合わせた複合組織として成る生体適合性を備えたバルク状の構造

体を基材とし、その組織内空隙率を好ましくは20～90vol%とするインプラント材料について開示されている。

特開平8-294530号公報には、多孔性の基材に付着させた生体内吸収性物質を、絡合、熱処理および荷電による含水性膨潤からなる物理作用の少なくとも1つの  
5 手段により不溶化されていることを特徴とする心臓血管修復材が記載されている。

特開平8-33661号公報には、合成樹脂からなる人工血管基材の内腔面に、直接、又はゼラチンもしくはコラーゲンを塗布し架橋剤で固定した上に、水溶性エラスチンをコアセルベーション(凝集)させ架橋剤により固定した人工血管が記載されている。

10 また特開平9-173361号公報には、合成樹脂からなる人工血管基材の内腔面に、アルブミンを塗布し、加熱するか又は加熱後更に架橋剤で架橋して構築したアルブミン層上に水溶性エラスチンをコアセルベーション(凝集)させ架橋剤により固定した人工血管が記載されている。

特開2003-126125号公報には、筒状の多孔性人工血管基材を有する人工血  
15 管において、前記多孔質人工血管基材の孔内に生体作用物質含有ゲル溶液を含浸させてなる人工血管が記載されている。

しかし、このような人工血管の基材として合成樹脂を平織りもしくはメリヤス織りにして管状としたもの、また合成樹脂を繊維状にしマンドレル上に巻取り積層して不織布の管状としたもの、合成樹脂に粒状の塩化ナトリウム等の水溶液を加え押し出し  
20 成形によって管状としたもの等が記載されているが、いずれも人工血管の基材となるチューブとして伸縮性に乏しくかつヤング率(弾性率)も十分ではない。

その他、特殊な形状を付与することで伸縮性を改善する工夫として特開平5-23362号公報には人工血管として経系および緯系としてポリエステル超極細繊維からなるマルチフィラメント糸を用いて袋織りすることにより得られたシームレスチューブ  
25 を蛇腹加工した人工血管が示されている。

また特開平8-71093号公報繊維材料を原料とした円錐状布製血管補綴物にブ

リーツを付与する工夫などが開示されている。

前述のシリコン、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエステルは、生体吸収性がないために長期安全性の問題、さらに再生した神経や血管を圧迫または阻害する問題がある。また、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトンまたは  
5 その共重合体は、生体吸収性はあるもののヤング率(弾性率)および伸縮性に問題があり、再生した神経や血管を圧迫または阻害する問題がある。つまり現時点においては、生体吸収性、ヤング率(弾性率)、伸縮性に優れたチューブは知られていない。

これらの問題を解決するために、コラーゲンなどの弾性素材とポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、またはその共重合体からなる支持基材との複合化が考  
10 えられるが、従来知られているポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、またはその共重合体からなる支持基材には伸縮性がないために、コラーゲンの弾性が損なわれ、生体内での使用が制限される。つまり、現時点において伸縮性に優れた、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、またはその共重合体からなる支持  
15 基材とそのような支持基材とコラーゲンとの複合体は知られていない。

#### 発明の開示

本発明の目的は、人工血管や神経再生の基材となるチューブとして伸縮性に富みかつヤング率(弾性率)も十分である基材を提供することである。

20 さらに詳しくは該チューブが生体吸収性を有する高分子化合物である基材を提供することである。

本発明は以下のとおりである。

1. 平均繊維径が0.05～50  $\mu\text{m}$ である脂肪族ポリエステルの繊維からなる繊維構造体の支持基材と、コラーゲンからなる複合体。
- 25 2. 前記繊維構造体が生分解性ポリマーである発明1記載の複合体。
3. 前記繊維構造体が脂肪族ポリエステルである発明2記載の複合体。

4. 前記脂肪族ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトンまたは、それらの共重合体である発明3記載の複合体。
5. 前記支持基材が、蛇腹を有する円筒体である発明1記載の複合体
6. 該円筒体が、目付け量が $1 \sim 50 \text{g/m}^2$ の繊維構造体よりなり、膜厚が $0.05 \text{mm} \sim 0.2 \text{mm}$ 、かつ $0.5 \text{mm} \sim 50 \text{mm}$ の径を有する円筒体であって、蛇腹の間隔が $2 \text{mm}$ 以下でかつ蛇腹の深さが $0.1 \text{mm} \sim 10 \text{mm}$ である蛇腹部を有する円筒体である発明5記載の複合体
7. 目付け量が $1 \sim 50 \text{g/m}^2$ の繊維構造体よりなり、膜厚が $0.05 \text{mm} \sim 0.2 \text{mm}$ 、 $0.5 \text{mm} \sim 50 \text{mm}$ の径を有する円筒体であって、蛇腹の間隔が $2 \text{mm}$ 以下でかつ蛇腹の深さが $0.1 \text{mm} \sim 10 \text{mm}$ である蛇腹部を有することを特徴とする円筒体。
8. 前記円筒体が生分解性ポリマーである発明7記載の円筒体。
9. 前記円筒体が脂肪族ポリエステルである発明8記載の円筒体。
10. 前記脂肪族ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトンまたは、それらの共重合体である発明9記載の円筒体。
11. 前記円筒体の平均繊維径が $0.05 \sim 50 \mu\text{m}$ である発明7に記載の円筒体。
12. 脂肪族ポリエステルを揮発性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、コレクタ上に累積される繊維構造体を得る段階および前記繊維構造体を $2 \text{mm}$ 以下の間隔で蛇腹部を有する円筒体に成型する段階を含む、目付け量が $1 \sim 50 \text{g/m}^2$ の繊維構造体よりなり、蛇腹の間隔が $2 \text{mm}$ 以下でかつ蛇腹の深さが $0.01 \text{mm} \sim 0.1 \text{mm}$ である蛇腹部を有する円筒体の製造方法。
13. 発明12記載の方法により製造された円筒体とコラーゲンを複合化する、円筒体とコラーゲンからなる複合体の製造方法。
14. 発明12記載の方法により製造された円筒体に、コラーゲンを溶媒に溶解および／または分散させた溶液を含浸させた後、コラーゲンをゲル化または架橋化または乾燥による固定化の少なくとも1つの方法を実施する円筒体とコラーゲンからなる

複合体の製造方法。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明の製造方法のなかで、紡糸液を静電場中に吐出する静電紡糸法で用いる装置の一例である。

図2は、本発明の製造方法のなかで、紡糸液の微細滴を静電場中に導入する静電紡糸法で用いる装置の一例である。

図3は、本発明の円筒体の断面図

#### 10 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳述する。なお、これらの実施例等および説明は本発明を例示するものであり、本発明の範疇に属し得ることは言うまでもない。

本発明で使用されている繊維構造体とは、単数または複数の繊維が積層され、集積されて形成された3次元の構造体を挙げる。構造体の形態としては、例えば不織布、織布、編布、メッシュ、糸などが挙げられる。

本発明で使用されている、複合体とは前記繊維構造体とコラーゲンとから成る複合体である。

本発明で使用されている繊維構造体は、脂肪族ポリエステルからなる。

脂肪族ポリエステルとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリカプロラクトン、ポリブチレンサクシネート、ポリエチレンサクシネートおよびこれらの共重合体などが挙げられる。これらのうち、脂肪族ポリエステルとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリカプロラクトンが好ましく、特にポリ乳酸、ポリカプロラクトンが好ましい。

本発明で用いられる繊維構造体は、蛇腹を有する円筒体であることが好ましい。

25 本発明の繊維構造体は、目付け量が $1 \sim 50 \text{g/m}^2$ であり、 $1 \text{g/m}^2$ 以下であると構造体を形成できず好ましくない。また、 $50 \text{g/m}^2$ 以上であるとチューブに成型した

際、伸縮性を損なうため好ましくない。より好ましい目付け量は $5\sim 30\text{g}/\text{m}^2$ であり、特に好ましい目付け量は $5\sim 20\text{g}/\text{m}^2$ である。

繊維構造体の膜厚は、 $0.05\sim 0.2\text{mm}$ であり、より好ましくは $0.1\sim 0.18\text{mm}$ である。

- 5 本発明の繊維構造体は、 $0.5\text{mm}\sim 50\text{mm}$ の径を有する円筒体であって、蛇腹の間隔が $2\text{mm}$ 以下でかつ蛇腹の深さが $0.1\text{mm}\sim 10\text{mm}$ である蛇腹部を有するものであり、 $2\text{mm}$ 以上であるとチューブに成型した際、伸縮性を損なうために好ましくない。より好ましい蛇腹部の間隔は $1\text{mm}$ 以下である。

本発明の繊維構造体は平均繊維径が $0.05\sim 50\mu\text{m}$ である繊維より形成される。

- 10  $0.05\mu\text{m}$ 以下であると、該繊維構造体の強度が保てないため好ましくない。また平均繊維径が $50\mu\text{m}$ より大きいと、チューブに成型した際伸縮性が低減し弾性率を損なう可能性があるため好ましくない。より好ましい平均繊維径は $0.2\sim 25\mu\text{m}$ であり、特に好ましい平均繊維径は $0.2\sim 20\mu\text{m}$ である。最も好ましいのは $0.3\sim 10\mu\text{m}$ である。なお繊維径とは繊維断面の直径を表す。

- 15 本発明の繊維構造体の機械特性は、ヤング率が $1\times 10^2\sim 1\times 10^7\text{Pa}$ 、降伏伸度が $20\%$ 以上が好ましい。ヤング率が $1\times 10^2$ 以下、 $2\times 10^7$ 以上または降伏伸度が $20\%$ 以下であると、弾性及び伸縮性に問題があり、再生した神経や血管を圧迫または阻害する問題がある。

- 20 本発明の繊維構造体を製造する方法としては、静電紡糸法、スパンボンド法、メルトブロー法、フラッシュ紡糸法等が挙げられる。その中でも、静電紡糸法が好ましい。

- 25 静電紡糸法では脂肪族ポリエステルを揮発性溶媒に溶解した溶液を電極間で形成された静電場中に吐出し、溶液を電極に向けて曳糸し、形成される繊維状物質を捕集することによって得ることができる。繊維状物質とは既に溶液の溶媒が留去され、繊維構造体となっている状態のみならず、いまだ溶液の溶媒を含んでいる状態も示している。本発明で用いられる電極は、金属、無機物、または有機物のいかなるものでも導電性を示しさえすれば良い。また、絶縁物上に導電性を示す金属、無機



物、または有機物の薄膜を持つものであっても良い。本発明における静電場は一對又は複数の電極間で形成されており、いずれの電極に高電圧を印加しても良い。これは例えば電圧値が異なる高電圧の電極が2つ(例えば15kVと10kV)と、アースにつながった電極の合計3つの電極を用いる場合も含み、または3本を超える数の電極を使う場合も含むものとする。

本発明における脂肪族ポリエステル溶液中の脂肪族ポリエステルの濃度は、1～30重量%であることが好ましい。脂肪族ポリエステルの濃度が1重量%より小さいと、濃度が低すぎるため繊維構造体を形成することが困難となり好ましくない。また、30重量%より大きいと得られる繊維構造体の繊維径が大きくなり好ましくない。より好ましい脂肪族ポリエステルの濃度は2～20重量%である。

本発明で溶液を形成する揮発性溶媒とは、脂肪族ポリエステルの溶解し常圧での沸点が200℃以下であり、27℃で液体である物質である。

具体的な揮発性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、トルエン、テトラヒドロフラン、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール、水、1,4-ジオキサン、四塩化炭素、シクロヘキサン、シクロヘキサノン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどが挙げられる。これらのうち、脂肪族ポリエステルの溶解性等から、塩化メチレン、クロロホルム、アセトンが特に好ましい。

これらの溶媒は単独で用いても良く、複数の溶媒を組み合わせても良い。また、本発明においては、本目的を損なわない範囲で、他の溶媒を併用しても良い。

以下に、図1～3に用いられている符号の簡単な説明を記載する。

- 1 溶液噴出ノズル
- 2 溶液
- 3 溶液保持槽
- 4 電極
- 5 繊維状物質捕集電極

- 6 高電圧発生器
- 7 溶液噴出ノズル
- 8 溶液
- 9 溶液保持槽
- 5 10 電極
- 11 繊維状物質捕集電極
- 12 高電圧発生器
- 13 膜厚
- 14 蛇腹の間隔
- 10 15 深さ
- 16 径

該溶液を静電場中に吐出するには、任意の方法を用いることが出来る。例えば、一例として図1を用いて以下説明する。溶液2をノズルに供給することによって、溶液を静電場中の適切な位置に置き、そのノズルから溶液を電界によって曳糸して繊維化させる。このためには適宜な装置を用いることができ、例えば注射器の筒状の溶液保持槽3の先端部に適宜の手段、例えば高電圧発生器6にて電圧をかけた注射針状の溶液噴出ノズル1を設置して、溶液をその先端まで導く。接地した繊維状物質捕集電極5から適切な距離に該噴出ノズル1の先端を配置し、溶液2が該噴出ノズル1の先端を出るときにこの先端と繊維状物質捕集電極5の間にて繊維状物質を形成させる。

また当業者には自明の方法で該溶液の微細滴を静電場中に導入することもできる。一例として図2を用いて以下に説明する。その際の唯一の要件は液滴を静電場中に置いて、繊維化が起こりうるような距離に繊維状物質捕集電極11から離して保持することである。例えば、ノズル7を有する溶液保持槽9中の溶液8に直接、直接繊維状物質捕集電極に対抗する電極10を挿入しても良い。

該溶液をノズルから静電場中に供給する場合、数個のノズルを用いて繊維状物質

の生産速度を上げることもできる。電極間の距離は、帯電量、ノズル寸法、紡糸液流量、紡糸液濃度等に依存するが、10kV程度のときには5～20cmの距離が適当であった。また、印加される静電気電位は、一般に3～100kV、好ましくは5～50kV、一層好ましくは5～30kVである。所望の電位は任意の適切な方法で作れば良い。

- 5     上記説明は、電極がコレクタを兼ねる場合であるが、電極間にコレクタとなりうる物を設置することで、電極と別にコレクタを設けることが出来る。またコレクタの形状を選択することで、シート、チューブが得られる。さらに、例えばベルト状物質を電極間に設置してコレクタとすることで、連続的な生産も可能となる。

- 10    本発明においては、該溶液をコレクタに向けて曳糸する間に、条件に応じて溶媒が蒸発して繊維状物質が形成される。通常室温であればコレクタ上に捕集されるまでの間に溶媒は完全に蒸発するが、もし溶媒蒸発が不十分な場合は減圧条件下で曳糸しても良い。また、曳糸する温度は溶媒の蒸発挙動や紡糸液の粘度に依存するが、通常は、0～50℃である。そして繊維状物質がコレクタ上に集積されて繊維構造体が製造される。

- 15    本発明の繊維構造体からなる円筒体を製造する方法は、特に限定されないが、上記静電紡糸法のコレクタとして鏡面仕上げされていない心棒を用いると、該円筒体を簡便に製造することが出来、好ましい。すなわち、上記静電紡糸法により心棒上に所定の目付け量となるまで繊維構造体を形成し、適度な摩擦を維持しながら該心棒から繊維構造体を取り外すことにより、蛇腹部を有する円筒体を簡便に得ることが  
20    出来る。

心棒の表面粗さは好ましくは0.2—S以上であり、より好ましくは1.5～400—Sである。

- 25    このように適度な表面粗さを有する心棒から繊維構造体を取り外すとき、繊維構造体の一端のみに応力をかけることが好ましい。繊維構造体の一端を固定しておき、心棒をその固定端の方向に引き抜くことで一端のみに応力をかけることが出来る。

また、静電紡糸法により心棒上に繊維構造体を形成する際、該心棒を円周方向に

回転させることが、均質な円筒体を形成するために好ましい。

本発明によって得られる円筒体は、単独で用いても良いが、取扱性やその他の要求事項に合わせて、他の部材と組み合わせて使用しても良い。例えば、該円筒体をコラーゲン等の弾性体に組み合わせることにより、弾性と強度を最適化した部材を

5 作成することも出来る。

本発明で用いるコラーゲンは、その由来によって限定されるものではなく、哺乳類や鳥類、魚類などいずれの生物種のものも用いることができる。また、細菌やカビ、酵母などの細胞類が製造するコラーゲンも使用することができる。生物由来のコラーゲンであれば哺乳類のものが好ましく、細菌やカビ、酵母などの細胞類はその遺伝

10 子を操作した組み換え体に由来するコラーゲンであってもよい。コラーゲンの化学構造としても特に制限はなく、酸可溶性コラーゲン、中性塩可溶コラーゲン、酵素可溶コラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲンなどを用いることができる。またコラーゲン中のテロペプチドなどで代表される任意のアミノ酸配列やコラーゲンと結合した糖質類は、使用する目的に応じて取り除かれたものがよく、アテロコラーゲンなどは好ましく

15 用いられる。

コラーゲンは生体より単離される場合、その単離方法について特に制限されない。好ましくは、酸性の水溶液やアルカリ性の水溶液にて抽出した各可溶性成分を用いるのがよい。抽出により得られたコラーゲンは、酸性水溶液あるいはアルカリ性水溶液をそのまま用いてもよいが、好ましくは透析やイオン交換により過剰な低分子イオンを除いたほうがよい。

20

本発明で繊維構造体とコラーゲンを複合する手段は、以下の方法が好ましく用いられる。コラーゲンを適当な溶媒に溶解および／または分散させた溶液を、繊維構造体内部に含浸させた後、これをゲル化、架橋化、乾燥による固定化の少なくとも1つの方法によって、コラーゲンのネットワークを形成するのが好ましい。

25 この場合、コラーゲンが溶媒に溶ける場合はコラーゲン溶液を利用でき、コラーゲンが溶媒に溶けない場合は分散液を利用することができる。また、コラーゲンの一部

は溶解あるいは膨潤するものの、完全には溶けない場合は、溶解と分散の両方が含まれる場合も本発明においては利用できる。

溶媒としては、水、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホン系溶媒など任意に選択できるが、これらの中では水が好ましく用い  
5 る。また溶媒中には必要に応じて塩化カルシウムや塩化リチウムなどの無機塩、グリセリンやポリエチレングリコールなどの多価アルコール、グリセリンモノステアレートなどの界面活性剤を混合して用いてもかまわない。

コラーゲンを繊維構造体に含浸させる方法には、特に制限はないが、常圧でも減圧でも、加圧でもよい。円筒体の形状を適正にするために、鑄型を用いても良い。  
10 ゲル化はコラーゲンを中性条件下、加熱によりゲル化する操作のことをいい、そのpHを調整するために用いる試薬には特に制限はない。架橋化とは、コラーゲンと反応しうる官能基を2つ以上持った化合物をコラーゲンと反応させることをいい、カルボジイミド基を持つものや、活性エステルを持つものが好ましく利用しうる。

コラーゲン溶液、分散液、半溶液のコラーゲンの濃度は0.1%以上10%以下が  
15 好ましい。さらに好ましくは0.2%以上8%以下の範囲である。

本発明で開示している円筒体は、必要に応じて凍結乾燥してもよい。凍結乾燥の条件は特に制限はないが、好ましくは凍結温度 $-5^{\circ}\text{C}$ 以下、凍結乾燥時の真空度は100MPa以下がよい。

繊維構造体に含浸させたコラーゲンは目的に応じて多孔体としてもかまわない。多  
20 孔体の作り方は特に制限はないが、凍結乾燥によるスポンジ状の多孔体も好ましく利用できる。また、有機溶剤に可物質の粒子をコラーゲン中に含ませておき、あとから有機溶剤で抽出する方法も利用できる。また、繊維表面にコラーゲンをコーティングすることで、繊維構造体の有する空間を最大限に利用することも可能である。

本発明によって得られる複合体は、単独で用いても良いが、取扱性やその他の要  
25 求事項に合わせて、他の部材と組み合わせて使用しても良い。例えば、複合体全体の柔軟性を高めるために、グリセリンやポリエチレングリコールなどの添加剤を含ま

せてもよく、成長因子やサイトカインなどのタンパク質類を含ませることもできる。

### 【実施例】

以下の実施例により、本発明の詳細をより具体的に説明する。しかし、本発明はこ  
5 れら実施例に限定されるものではない。

本実施例に使用したポリ乳酸(Lacty9031)は島津製作所(株)、塩化メチレン(特級)は和光純薬工業(株)製を使用した。

#### 〔実施例1〕

ポリ乳酸1g、塩化メチレン8gを室温(25℃)で混合しドープを作製した。図2に示  
10 す装置を用いて、該溶液を毎分60回転する繊維状物質捕集電極5(直径2mm、長さ200mm、表面粗さ70- $\mu$ S)に5分間吐出した。このとき、捕集電極5を円周方向に150rpmで回転させた。噴出ノズル1の内径は0.8mm、電圧は12kV、噴出ノズル1から繊維状物質捕集電極5までの距離は10cmであった。繊維状物質捕集電極5上に捕集した繊維構造体の一端を指で抑えて固定し、繊維状物質捕集電極5を  
15 指で抑えて固定した側に引き抜くことでポリ乳酸チューブを得た。得られたポリ乳酸チューブは、直径2mm、長さ20mm、目付け量は20g/m<sup>2</sup>、蛇腹部の間隔は0.5mm蛇腹の深さは0.1mmであった。得られた成型体については、DIN53507、53504を参考に、テンシロン装置(INSTRON)を用いてヤング率および降伏伸度の測定を行った。結果は表1に示す。

20 表1. 各種素材の物性値

	材料	目付け量 (g/m <sup>2</sup> )	蛇腹部の間隔 (mm)	ヤング率 (MPa)	降伏伸度 (%)
実施例1	ポリ乳酸	20	0.5	20	50
実施例2	〃	40	0.5	35	30
比較例1	ポリ乳酸	100	0.5	170	5
比較例2	〃	20	3.0	100	10

## [実施例2]

目付け量を $40\text{g}/\text{m}^2$ とする以外は、実施例1と同様の処理を行なった。

## [実施例3]

- 5 実施例1で得られたポリ乳酸チューブに直径2mmの棒を再挿入し、内径3mmの管にこれを中心にくるよう固定した。高研(株)製の0.3%コラーゲン水溶液(II型)10容に対して、260mM重炭酸ナトリウム、HEPESが200mMおよび水酸化ナトリウム50mM含む緩衝液1.5容を氷冷下混合し、ポリ乳酸チューブが固定された容器内に入れた。外部雰囲気減圧にし、常圧に戻す操作を3回繰り返した後、これを
- 10  $37^\circ\text{C}$ に保温しゲル化させた。ゲル化後、直径2mmの棒を取り除き、凍結乾燥することで、コラーゲン円筒体を得た。

得られた成型体については、DIN53507、53504を参考に、テンシロン装置(INSTRON)を用いて降伏伸度の測定を行った結果、降伏伸度は38%であった。

## [比較例1]

- 15 目付け量を $100\text{g}/\text{m}^2$ とする以外は、実施例1と同様の処理を行なった。

## [比較例2]

- 繊維状物質捕集電極5(直径2mm、長さ200mm、表面鏡面仕上げ(表面粗さ0.1- $\text{S}$ 以下))を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。得られたポリ乳酸チューブは、目付け量を $20\text{g}/\text{m}^2$ とし、蛇腹部の間隔が3.0mm以外実施例1と同様の
- 20 の処理を行なった。

## [比較例3]

- ポリ乳酸0.5g、塩化メチレン10gを室温で混合し、ドープを得た。これをノズル径0.2mmのスプレーガンHG-S型(田宮模型製)に充填し、0.08MPaの圧空を用いて、回転している直径2mm $\phi$ の棒に吹き付けた。棒の表面にできた繊維構造物をとりだしたところ、目付け量が $50\text{g}/\text{m}^2$ 、膜圧が0.3mmで蛇腹のない繊維構造体であった。これに実施例3と同じようにコラーゲンを複合化させて降伏伸度を測定
- 25

した結果、伸度は8%であった。

#### 産業上の利用可能性

- 5 本発明によって、伸縮性に優れたコラーゲンと繊維の複合構造体を得ることができる。このコラーゲン複合体は、人工血管などの血管代替材料や、神経や尿管の再生に利用することができる。また、試験管内での細胞培養担体や、細胞評価用の実験材料としても利用することができる。



## 請 求 の 範 囲

1. 平均繊維径が0.05～50  $\mu\text{m}$ である脂肪族ポリエステル繊維からなる繊維構造体の支持基材と、コラーゲンからなる複合体。
- 5 2. 前記繊維構造体が生分解性ポリマーである請求項1記載の複合体。
3. 前記繊維構造体が脂肪族ポリエステルである請求項2記載の複合体。
4. 前記脂肪族ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトンまたは、それらの共重合体である請求項3記載の複合体。
5. 前記支持基材が、蛇腹を有する円筒体である請求項1記載の複合体
- 10 6. 該円筒体が、目付け量が1～50g/m<sup>2</sup>の繊維構造体よりなり、膜厚が0.05mm～0.2mm、かつ0.5mm～50mmの径を有する円筒体であって、蛇腹の間隔が2mm以下でかつ蛇腹の深さが0.1mm～10mmである蛇腹部を有する円筒体である請求項5記載の複合体
7. 目付け量が1～50g/m<sup>2</sup>の繊維構造体よりなり、膜厚が0.05mm～0.2mm、
- 15 0.5mm～50mmの径を有する円筒体であって、蛇腹の間隔が2mm以下でかつ蛇腹の深さが0.1mm～10mmである蛇腹部を有する円筒体。
8. 前記円筒体が生分解性ポリマーである請求項7記載の円筒体。
9. 前記円筒体が脂肪族ポリエステルである請求項8記載の円筒体。
10. 前記脂肪族ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトンまたは、それらの共重合体である請求項9記載の円筒体。
- 20 11. 前記円筒体の平均繊維径が0.05～50  $\mu\text{m}$ である請求項7に記載の円筒体。
12. 脂肪族ポリエステルを揮発性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、コレクタ上に累積される繊維構造体を得る段階および前記繊維構造体を2mm以下の間隔で蛇腹部を有する円筒体に成型する段階を含む、目付け量が1～50g/m<sup>2</sup>の繊維構造体よりなり、蛇腹の間隔が2mm以下
- 25 でかつ蛇腹の深さが0.01mm～0.1mmである蛇腹部を有する円筒体の製造方

法。

13. 請求項12記載の方法により製造された円筒体とコラーゲンを複合化する、円筒体とコラーゲンからなる複合体の製造方法。
14. 請求項12記載の方法により製造された円筒体に、コラーゲンを溶媒に溶解および／または分散させた溶液を含浸させた後、コラーゲンをゲル化または架橋化または乾燥による固定化の少なくとも1つの方法を実施する円筒体とコラーゲンからなる複合体の製造方法。

1/1

図 1.

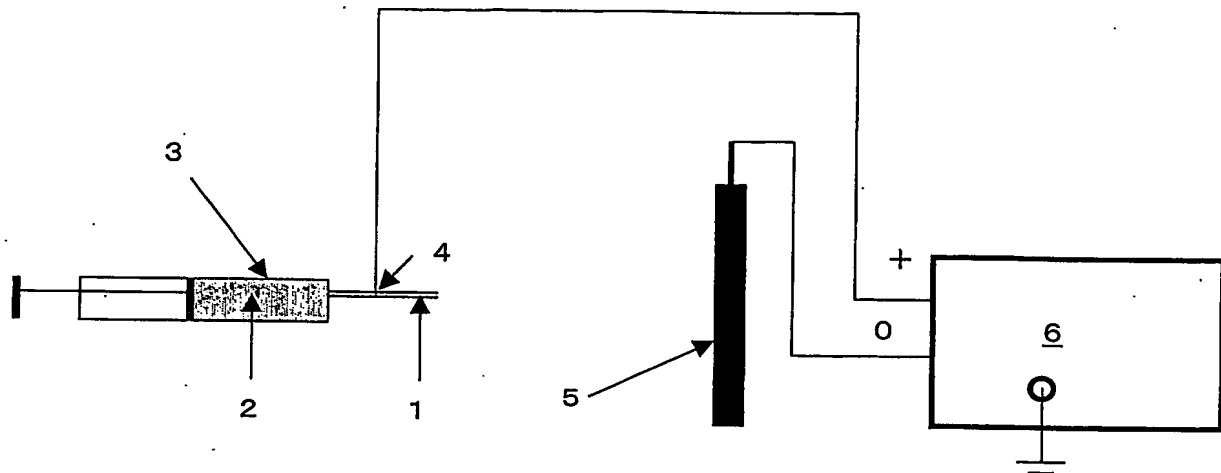


図 2.

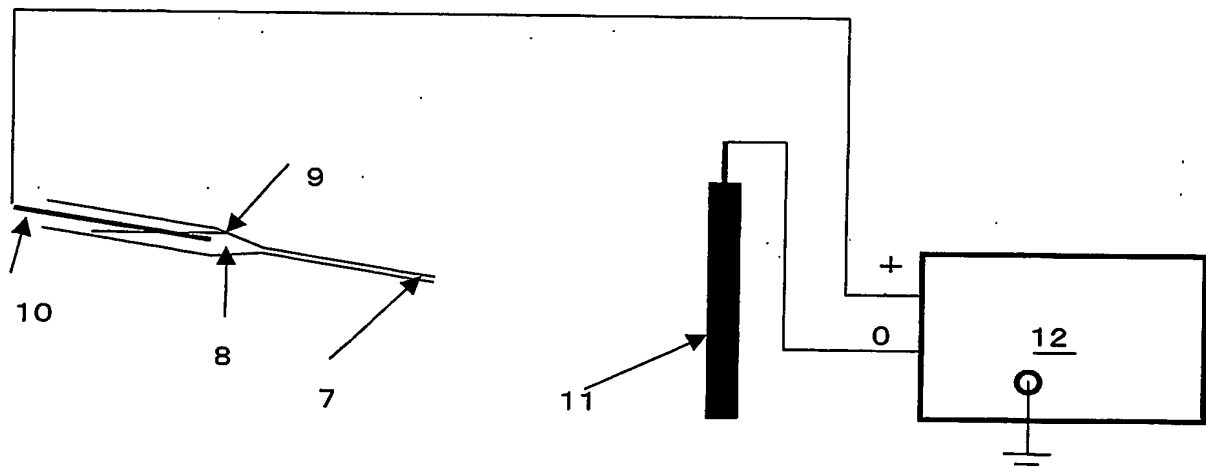
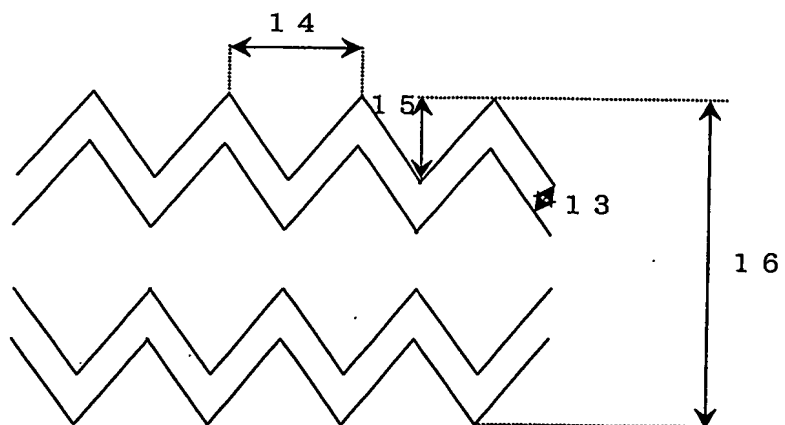


図 3.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004620

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61F2/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61F2/04, 2/06, A61L27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1940-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-521789 A (Childrens' Medical Center Corp.), 13 November, 2001 (13.11.01), Full text; all drawings & WO 99/22781 A2 & US 6576019 B1	1-14
Y	WO 98/22155 A1 (Kabushiki Kaisha Tapikku), 28 May, 1998 (28.05.98), Full text; all drawings & EP 945145 A1 & US 6090117 A	1-14
Y	WO 98/24385 A1 (Kabushiki Kaisha Tapikku), 11 June, 1998 (11.06.98), Full text; all drawings & EP 965310 A1 & US 6136024 A	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 June, 2004 (11.06.04)

Date of mailing of the international search report  
29 June, 2004 (29.06.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004620

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 5-337143 A (Terumo Corp.), 21 December, 1993 (21.12.93), Par. No. [0004] . & EP 587461 B1	5-14
Y	JP 2002-159502 A (Sosuke KIMURA), 04 June, 2002 (04.06.02), Par. Nos. [0043], [0044] (Family: none)	5-14
Y	JP 62-186864 A (Kanebo, Ltd.), 15 August, 1987 (15.08.87), Full text (Family: none)	6-14
Y	JP 52-110977 A (Imperial Chemical Industries, Ltd.), 17 September, 1977 (17.09.77), Full text & GB 1577221 A                      & DE 2704771 A & FR 2340078 A2	12-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004620

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claim 1 relates to a composite of support substrate and collagen, the support substrate constituted of a fiber structure of aliphatic polyester fibers of 0.05 to 50  $\mu\text{m}$  average fiber diameter.

Claims 7 and 12 relate to a cylindrical material constituted of a fiber structure of 1 to 50  $\text{g/m}^2$  basis weight and having bellows of 2 mm or less bellows spacing, and relate to a process for producing the same.

Between claim 1 and claims 7, 12 there is no common matter involving the same or corresponding "special technical features".

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> A61F 2/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> A61F 2/04, 2/06  
A61L27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1996年  
日本国公開実用新案公報 1971-2004年  
日本国登録実用新案公報 1994-2004年  
日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-521789 A (チルドレンズ メディカル センター コーポレーション), 2001. 11. 13. 全文, 全図 &WO 99/22781 A2 &US 6576019 B1	1-14
Y	WO 98/22155 A1 (株式会社タピック) 1998. 05. 28, 全文, 全図 &EP 945145 A1 &US 6090117 A	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 06. 2004

国際調査報告の発送日

29. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
寺澤 忠司

3E 9623

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 98/24385 A1 (株式会社タピック) 1998. 06. 11, 全文, 全図 &EP 965310 A1 &US 6136024 A	1-14
Y	JP 5-337143 A (テルモ株式会社) 1993. 12. 21, 段落【0004】 &EP 587461 B1	5-14
Y	JP 2002-159502 A (木村 壮介) 2002. 06. 04, 段落【0043】, 【0044】 (ファミリーなし)	5-14
Y	JP 62-186864 A (鐘紡株式会社) 1987. 08. 15, 全文 (ファミリーなし)	6-14
Y	JP 52-110977 A (イムペリアル・ケミカル・インダ ストリス:リミテッド), 1977. 09. 17, 全文 &GB 1577221 A &DE 2704771 A &FR 2340078 A2	12-14



## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1は、平均繊維径が $0.05 \sim 50 \mu\text{m}$ である脂肪族ポリエステル繊維からなる繊維構造体の支持基材と、コーラゲンからなる複合体に関するものである。

請求の範囲7、12は、目付け量が $1 \sim 50 \text{ g/m}^2$ の繊維構造体よりなり、蛇腹の間隔が $2 \text{ mm}$ 以下である蛇腹部を有する円筒体、および、その製造方法に関するものである。

そして、請求の範囲1と、請求の範囲7、12との間に、共通する同一又は対応する「特別な技術的特徴」と認められる構成は存在しない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。